

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

Indagine sulla diagnostica lipidica
in Italia del GdS MM SIPMeL: risultati
e raccomandazioni per la refertazioneSurvey on lipid diagnostics in Italy from the Working Group
on Myocardial Markers (GdS MM) of the Italian Society
of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (SIPMeL):
results and recommendations for reporting‡

Massimiliano MANNO ¹*, Piero CAPPELLETTI ², Marco MORETTI ³,
Elisabetta STENNER ⁴, Francesca VENEZIANI ⁵, Maria A. BURGIO ⁶,
Martina DI PIETRO ⁷, Margherita MORANDINI ⁸, Giulio MARINO ⁹, Jessica VIOLA ¹⁰,
Deborah MAZZEI ¹¹, Daniela RUBIN ¹², Dina DI MARIA ¹³, Matteo CASSIN ¹⁴, Alessio GAMBONI ¹⁵,
Lucia MALLOGGI ¹¹, Gianni A. GALLI ¹⁶, Valentino MICONI ¹⁷, Gruppo di Studio sui Marcatori
Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)‡

¹Laboratorio Analisi, Città di Lecce Hospital-GVM Care&Research, Lecce, Italia; ²SIPMeL, Castelfranco Veneto, TV, Italia; ³Medicina di Laboratorio, AOU Ospedali Riuniti, Ancona, Italia; ⁴Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ambito Territoriale Livorno, Azienda USL Toscana Nordovest, Livorno, Italia; ⁵Laboratorio Analisi, Ospedale S. Maria Nuova, USL Centro Toscana, Firenze, Italia; ⁶Patologia Clinica Ospedale Barone Lombardo, Canicatti, Agrigento, Italia; ⁷Laboratorio Unico Metropolitan, AUSL BO, Bologna, Italia; ⁸Laboratorio Analisi, ASFO, Pordenone, Italia; ⁹Laboratorio Analisi, AUSL Bologna, Vergato, Bologna, Italia; ¹⁰Patologia Clinica, Asp 4 Enna, Enna, Italia; ¹¹Laboratorio Analisi, AOU, Pisa, Italia; ¹²Laboratorio Analisi AULSS2, Conegliano Veneto, Treviso, Italia; ¹³Laboratorio Analisi Polimedica, Ravanusa, Agrigento, Italia; ¹⁴Cardiologia, Casa di Cura San Giorgio, Pordenone, Italia; ¹⁵Medicina d'Urgenza, ASL2, Foligno, Perugia, Italia; ¹⁶Fondazione Estote Misericordes, Borgo San Lorenzo, Firenze, Italia; ¹⁷Web-Master SIPMeL, SIPMeL, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia

‡I membri sono elencati al fondo del manoscritto.

*Autore di contatto: Massimiliano Manno, Laboratorio Analisi, Città di Lecce Hospital, via provinciale per Arnesano, 73100 Lecce, Italia.
E-mail: mannomassimiliano@gmail.com

RIASSUNTO

Premesse: Anche recentemente le Società Scientifiche internazionali hanno pubblicato linee guida (LG) riguardanti le dislipidemie, con specifiche raccomandazioni per gli aspetti diagnostici. Abbiamo voluto verificare se la diagnostica lipidica in Italia sia in linea con le evidenze scientifiche e, in particolare, se la refertazione del profilo lipidico sia effettuata secondo le indicazioni delle LG.

Metodi: Nel 2019 un questionario di 23 domande su piattaforma SurveyMonkey® (Bain & Company, Inc., Boston, MA, USA)

è stato presentato sul sito della SIPMeL, comprendente quesiti riguardanti le diverse fasi preanalitica, analitica, postanalitica e l'aderenza alle LG.

Risultati: Sono state raccolte 97 risposte da 20 Regioni italiane e dalla Repubblica di San Marino: 77.3% da ospedali pubblici, 9.3% da ospedali privati e 13.4% da laboratori privati. 24.7% esegue <500.000 esami/anno, 14.4% 500.000/1 milione, 19.6% 1/2 milioni, 14.4% 2/3 milioni, 9.3% 3/4 milioni e 17.5% >4 milioni. Circa 50% dei laboratori privati esegue un numero di esami/anno <500.000. Per l'assetto lipidico, 100% indica solo il colesterolo totale (TC), 97.9% aggiunge i trigliceridi (TG), 93.8% HDL colesterolo (HDL), 91.7% LDL colesterolo (LDL), 20.6% il non-HDL colesterolo (non-HDL) e 22.7% il rapporto TC/HDL. 84.5% utilizza come matrice il siero. 48.5% rileva il digiuno/non-digiuno al prelievo e lo comunica al laboratorio. 20.6% esegue non-HDL, ma solo 11.2% ne programma la determinazione in caso di non digiuno. 57.8% determina LDL con metodo diretto mentre 42.2% usa la formula di Friedewald. 34% determina Lp(a). Una stima successiva al questionario indica che 22% determina ApoB. Tutti i rispondenti utilizzano come unità di misura mg/dL. 41.2% afferma di seguire LG nazionali o internazionali e 30.4% dettaglia il tipo di LG. Tuttavia, i valori di riferimento dei principali lipidi quantificati (TC, TG, LDL, HDL) sono estremamente dispersi. Il 9.3% segue le LG per TC (ma il 51% arrotonda a 200 mg/dL), il 42.2% per TG, il 20.6% per LDL, il 29.9% per HDL maschi e il 42.2% per HDL femmine. Usa valori desiderabili o *target* solo il 47%. Solo il 2.2% prevede una refertazione differenziata per i soggetti prelevati non a digiuno. 23.7% produce commenti interpretativi. In caso di siero lipemico, solo 39.2% raccomanda la ripetizione del prelievo e meno del 50% dopo 7 giorni.

Conclusioni: Il primo elemento della nostra indagine è un minor interesse dei Laboratori per questo importante capitolo della medicina. Il secondo, e ancor più rilevante, la bassa aderenza alle LG. Infine, le dimensioni dei laboratori incidono sulla diagnostica lipidica: i laboratori minori hanno una maggiore attenzione alla fase preanalitica e al referto a essa collegato (digiuno/non digiuno; aspetto del siero e ripetizione del campione); quelli maggiori hanno migliori possibilità di diagnostiche (Lp(a), ApoB e non-HDL), maggiore aderenza alle LG (eccetto che per il non digiuno) e commenti più specifici, ma non numericamente maggiori. Per quanto attiene la refertazione, si suggeriscono Raccomandazioni sull'assetto lipidico da preferire, sui valori decisionali, sulla refertazione differenziata nei soggetti non a digiuno e sui commenti interpretativi.

(Per citare questo articolo: Manno M, Cappelletti P, Moretti M, Stenner E, Veneziani F, Burgio MA, et al.; GdS MM della SIPMeL. Indagine sulla diagnostica lipidica in Italia del GdS MM SIPMeL: risultati e raccomandazioni per la refertazione. Riv Ital Med Lab 2021;17:31-41. DOI: 10.23736/S1825-859X.21.00095-5)

Parole chiave: Lipidi; Linee guida; Indagini e questionari; Fase postanalitica.

ABSTRACT

Background: A guideline for dyslipidemia has recently been published by International Scientific Societies, with specific recommendations for the laboratory diagnostics. The aim of this audit was to investigate whether lipid diagnostics in Italy is in line with current scientific evidences and whether the reporting of the lipid profile is carried out according to guidelines.

Methods: In 2019, a 23-items questionnaire through SurveyMonkey® (Bain & Company, Inc., Boston, MA, USA) was made available on the SIPMeL website, covering the pre-analytical, analytical, and post-analytical phases, and the adherence to guidelines by clinical laboratories.

Results: Ninety-seven responses were collected from 20 Italian regions and the Republic of San Marino; 77.3% from public hospitals, 9.3% from private hospitals and 13.4% from private laboratories. 24.7% of these labs perform <500,000 tests/year, 14.4% 500,000/1 million, 19.6% 1/2 million, 14.4% 2/3 million, 9.3% 3/4 million and 17.5% >4 million. About 50% of private laboratories perform <500,000 tests/year. While all labs report total cholesterol (TC) as mandatory part of the lipid profile, 97.9% of labs report triglycerides (TG), 93.8% HDL cholesterol (HDL), 91.7% LDL cholesterol (LDL), 20.6% non-HDL cholesterol (non-HDL), and 22.7% the TC/HDL ratio. At the time of sampling, 48.5% of labs were collecting information regarding fasting/non-fasting. While 20.6% of laboratories had the capacity to perform non-HDL, only 11.2% include it in the report in case of non-fasting. 57.8% determine LDL by direct method while 42.2% use the Friedewald formula. 34% determine Lp(a). An estimate following the Questionnaire indicates that 22% determine ApoB. All respondents use mg/dL as unit of measurement. 41.2% declare they follow guidelines (GLs), and 30.4% have detailed the type of GLs followed. Nevertheless, the TC, TG, LDL, HDL reference values are extremely variable. The GLs threshold for TC is followed by 9.3% of the labs (51% rounds to 200 mg/dL), for TG 42.2%, for LDL 20.6%, for HDL males 29.9% and for HDL females 42.2%. Only 47% of respondents use desirable values or target values. Only 2.2% of labs provide a differentiated reporting for non-fasting patients. Just 23.7% produce interpretative comments. In the case of lipemic serum, 39.2% recommend repeat sampling and less than 50% after 7 days.

Conclusions: The first conclusion of our survey is that diagnostic labs are less devoted to this important clinical subject. The second, and even more relevant, is the less than expected adherence to international guidelines. Finally, the size of the laboratories affects lipid diagnostics; smaller laboratories pay greater attention to the pre-analytical phase and to the report connected to it (fasting/non-fasting; lipemic serum); the larger ones perform specific diagnostics (like Lp(a), ApoB, and non-HDL), and present greater adherence to guidelines except for reporting for non-fasting report. The larger labs also provide more specific comments. For the reporting, some recommendations are suggested on preferred lipid profile, on decision values, on differentiated reporting in non-fasting patients, and on interpretative comments.

Key words: Lipids; Guideline; Surveys and questionnaires; Post-analytical phase.

Introduzione

Il GdS MM SIPMeL (Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio), all'interno delle proprie attività formative e di ricerca, ha svolto, nel passato, indagini sull'uso dei marcatori cardiaci in Italia nel 2000, 2005, 2012/3 e nel 2017¹ testimoniando l'evoluzione della diagnostica dell'infarto del miocardio (IMA) e delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) dopo l'introduzione della troponina (cTn).

Nel 2019 il GdS MM si è proposto un'indagine sullo stato dell'arte della diagnostica lipidica, dato il suo ruolo centrale nella diagnosi e nel trattamento della malattia aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease* [ASCVD]), e sull'adesione alle Linee Guida (LG) da parte dei laboratori italiani.

Infatti, come sostenuto da CAMARGUE (*The Cardiac MARKer Guideline Uptake in Europe study*), che ha svolto nello stesso anno una analoga indagine in Europa,² i laboratori giocano un ruolo importante nell'assistere i clinici nel loro compito di promozione della salute cardiovascolare e prevenzione della ASCVD. La valutazione dell'assetto lipidico è, in effetti, l'archetipo dello *screening* di

prevenzione primaria, atto a riconoscere una condizione modificabile di rischio, oltre che un pilastro della diagnosi di malattia allo stato latente o conclamato e del suo monitoraggio. Tuttavia, vi è un urgente bisogno di aggiornamento, armonizzazione e appropriatezza dei profili lipidici prodotti dai laboratori in accordo con le LG internazionali.

Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta attraverso la compilazione di un questionario, messo a punto mediante *forum on line* fra i componenti del GdS MM e, al fine di massimizzare la platea dei possibili partecipanti ed elaborare i dati con maggiore flessibilità, implementato in forma elettronica su piattaforma SurveyMonkey® (Bain & Company, Inc., Boston, MA, USA) sul sito della società a partire dal 1 aprile al 30 settembre 2019.³

Il questionario è costituito da 23 item con opzioni multiple e risposte aperte e suddiviso in 6 sezioni: dati della struttura (3 item), fase pre-preanalitica (1 item), fase pre-analitica (2 item), fase analitica (5 item), fase postanalitica (10 item), fase post-postanalitica (2 item), secondo la suddivisione più recente del ciclo di Lundberg (Tabella I).⁴

Sono stati così raccolti novantasette questionari valida-

TABELLA I.—Questionario "Survey Lipidi 2019 - Gds MM SIPMeL".

Generalità	Regione e località Struttura Ospedaliera / Laboratorio privato	Pubblica, privata
Pre-pre	Quanti esami/anno	<500.000; 500.000-1 mln; 1-2 mln; 2-3 mln; 3-4 mln; >4 mln
Preanalitica	Che esami nell'assetto lipidico? Che matrice?	TC, TG, HDLC, LDLC, non-HDLC; rapporto TC/HDLC Siero/plasma
Analitica	Digiuno/non digiuno?	Rilevata e comunicata al laboratorio?
	Se prelievo non a digiuno	Determinato il colesterolo non-HDLC?
	Metodo per LDLC	Diretto/calcolato
	Se calcolato	Friedewald/altra (indicare)
Postanalitica	Lp(a)?	Si/no Se sì, indicare il metodo
	Valori di riferimento per TC	Inferiore/superiore
	Valori di riferimento per TG	Inferiore/superiore
	Valori di riferimento per HDLC	Inferiore/superiore; maschi/femmine
	Valori di riferimento per LDLC	Inferiore/superiore
	Unità di misura	mmol/L, mg/dL, g/L, doppia unità di misura
	Linee Guida refertazione?	Si/no; se sì quali?
Refertazione	Valori di riferimento; valori desiderabili; intervallo di riferimento; valori decisionali; valori di normalità	
Post-post	Refertazione differenziata per esami non a digiuno?	Si/no
	Se sì quali?	TC, TG, HDLC, LDLC, non-HDLC
	Commenti interpretativi?	Si/no; se sì quali (descrivere)
	Se valori elevati, suggerita ripetizione?	Si/no
	Se sì, a che distanza di tempo?	7 giorni; 4 settimane; 3 mesi; altro (indicare)

Mln: milioni; TC: colesterolo totale; TG: trigliceridi; HDLC: HDL colesterolo; LDLC: LDL colesterolo; non-HDLC: colesterolo non-HDLC.

ti. Alle diverse domande ha risposto la totalità dei rispondenti (o la totalità della frazione coinvolta dalla specifica domanda), eccetto che al quesito sulla determinazione del non-HDL colesterolo in caso di prelievo non a digiuno, cui non ha risposto l'8.2% del campione.

Risultati

Le caratteristiche del campione

Tutte le Regioni italiane, eccetto il Molise, sono rappresentate e a queste si aggiungono i dati forniti dal Laboratorio dell'Ospedale di Stato della Repubblica di San Marino: 1 Valle d'Aosta, 5 Piemonte, 1 Liguria, 2 Lombardia, 6 Veneto, 1 Trentino, 1 Alto Adige, 4 Friuli-Venezia Giulia, 8 Emilia Romagna, 8 Toscana, 3 Umbria, 6 Marche, 4 Lazio, 8 Abruzzo, 6 Campania, 1 Basilicata, 14 Puglia, 4 Calabria, 11 Sicilia, 1 Sardegna.

Il 77.3% dei rispondenti lavora in ospedali pubblici, il 9.3% in ospedali privati e il 13.4% sono laboratori privati. Il 24.7% delle strutture coinvolte esegue meno di 500.000 esami/anno, il 14.4% tra 500.000 e 1 milione, il 19.6% tra 1 e 2 milioni, il 14.4% tra 2 e 3 milioni, il 9.3% tra 3 e 4 milioni e il 17.5% oltre 4 milioni. I laboratori privati rappresentano la metà dei rispondenti con un numero di esami/anno inferiore a 500.000. Solo uno di loro esegue tra 500.000 e 1.000.000 di esami e 1 tra 1 e 2 milioni. I laboratori privati rispondenti sono collocati principalmente in Sicilia e Puglia, in numero inferiore in Campania e Lazio.

In fase di valutazione dei risultati è parso più efficace suddividere il campione, riguardo alle dimensioni, in 3 gruppi - piccoli (<1 milione/test/anno) 39.2%, medi (tra 1 e 4 milioni) 43.2% e grandi (>4 milioni/test/anno) 17.6% - che ha consentito di dimostrare meglio come la dimensione del Laboratorio incida sulla diagnostica del profilo lipidico.

Profilo ideale di assetto lipidico

Nella composizione dell'assetto lipidico di scelta, il 100% dei rispondenti indica il colesterolo totale (TC) come elemento essenziale del profilo, il 97.9% aggiunge i trigliceridi (TG), il 93.8% il colesterolo HDL (HDLC), il 91.7% il colesterolo LDL (LDLC), il 20.6% il non-HDL colesterolo (non-HDL) e il 22.7% il rapporto TC/HDLC. Il dettaglio dell'assetto lipidico ideale secondo i rispondenti è presentato in Tabella II. Il 22.7% del campione indica nel profilo la presenza del rapporto TC/HDLC (21% piccoli, 22.5% medi, 28.5% grandi) e il 20.6% il non-HDL (10.5% piccoli, 22.5% medi, 21.5% grandi).

TABELLA II.—Assetto lipidico di scelta.

TC	97 (100)
TC+TG	95 (97.9)
TC+TG+LDLC	87 (89.7)
TC+TG+LDLC+HDLC	84 (86.6)
TC+TG+LDLC+HDLC+non-HDL	18 (18.5)
TC+LDLC	1 (1.0)
TC+TG	2 (2.0)
TC+TG+HDLC	4 (4.1)
TC+LDLC+HDLC	1 (1.0)
TC+TG+HDLC+non-HDL	2 (2.0)

TC: colesterolo totale; TG: trigliceridi; LDLC: colesterolo LDL; HDLC: colesterolo HDL; non-HDL: colesterolo non-HDL. Nella colonna destra, il numero (e tra parentesi la percentuale) dei rispondenti che indicano il diverso pannello dell'assetto lipidico ideale.

Fase preanalitica

L'84.5% dei rispondenti utilizza come matrice il siero e il 15.5% il plasma. Il 48.5% dei rispondenti rileva il digiuno/non-digiuno al momento del prelievo e lo comunica al laboratorio mentre il 51.5% non lo chiede al paziente e quindi non è in grado di fornire questa informazione al laboratorio (55% piccoli, 52.5% medi, 28.5% grandi). Il 10% non esegue il prelievo se il paziente non è a digiuno.

Fase analitica

Il 20.6% dei laboratori esegue il colesterolo non-HDL (10.5% piccoli, 22.5% medi, 21.5% grandi) ma solo l'11.2% (9% piccoli, 7.5% medi, 14% grandi) ne programma la determinazione in caso di non digiuno rilevato al momento del prelievo. Il 57.8% dei rispondenti determina il colesterolo LDL con metodo diretto (differenze non significative tra piccoli, medi e grandi laboratori) mentre il 42.2% usa un metodo indiretto; tra questi il 93.2% utilizza la formula di Friedewald, mentre il 6.8% utilizza altre formule che però non indica. Il 34% dei rispondenti esegue la determinazione della Lp(a) (13% piccoli, 35% medi, 86% grandi) e di questi il 50% usa il metodo nefelometrico, il 39% un metodo immunoturbidimetrico e l'11% metodi non precisati.

Fase postanalitica

Tutti i rispondenti utilizzano come unità di misura mg/dL, confermando la scarsa penetrazione del sistema SI di misura nella realtà italiana. Il 2% usa una doppia unità di misura con l'indicazione del risultato anche in mmol/L.

Alla domanda se il laboratorio segue LG nazionali o internazionali per la refertazione, il 58.8% risponde negativamente e il 41.2% affermativamente; il 30.4% dettaglia il tipo di LG seguita: 45% LG europee (ESC/EAS), 37% Italiane (SIPMeL, SIBioC, ELAS), 10% USA (NCEP, ACC/

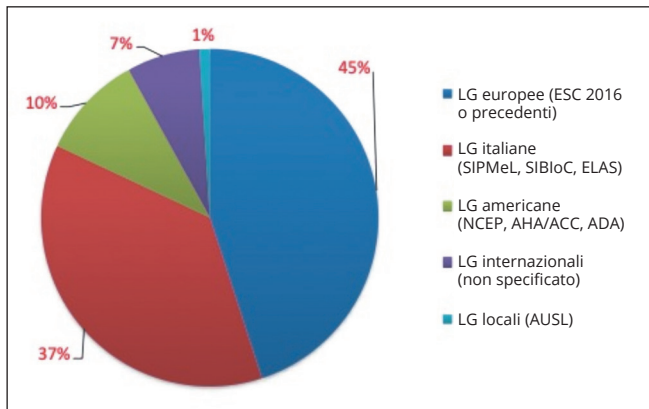


Figura 1.—Adesione alle LG per i lipidi. ESC: European Society of Cardiology; NCEP: National Cholesterol Education Program; AHA/ACC: American Heart Association / American College of Cardiologists; ADA: American Diabetes Association.

AHA, ADA), 7% internazionali senza specificazione, 1% locali (Figura 1). La percentuale di chi dichiara di seguire LG è assai diversa in ragione della dimensione del laboratorio: 31.5% piccoli, 45% medi, 43% grandi. In ogni caso, quando richiesto di indicare i valori di riferimento dei principali lipidi quantificati (TC, TG, LDLC, HDLC), le risposte sono estremamente disperse (Figura 2-5). In sintesi, seguono le LG ESC/EAS 2016 per il TC (<190 mg/dL) il 9.3% (ma il 51% arrotonda al tradizionale livello di 200 mg/dL), per i TG (<150 mg/dL) il 42.2%, per LDLC (<115 mg/dL per basso rischio) il 20.6%, per HDLC maschi (>40 mg/dL) il 29.9% e per HDLC femmine (>45 mg/dL) il 42.2%. Anche la modalità di presentazione e di allerta (*flagging*) dei risultati viene effettuata in relazione a una dispersa congerie di parametri di confronto: valori di riferimento nel 52.5% dei casi, valori desiderabili nel 41.2%

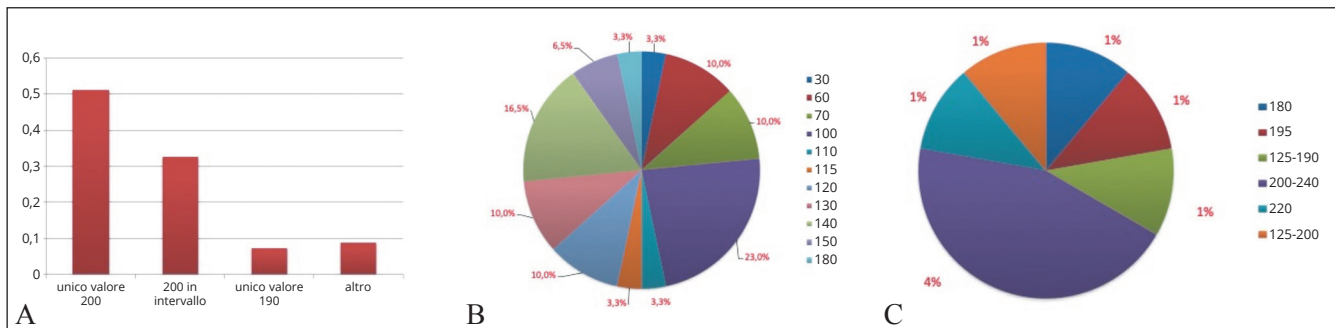


Figura 2.—Valori di riferimento per TC: A) Il 9.3% dei rispondenti riporta il livello raccomandato dalle LG (<190 mg/dL); il 50% arrotonda a 200 mg/dL; il 31% segnala 200 mg/dL come limite superiore di un intervallo di riferimento. Quindi, il 90.3% indica il limite decisionale a 190 / 200 mg/dL; B) viene rappresentata la grande dispersione dei valori inferiori in mg/dL degli intervalli di riferimento del 31% che stabilisce il livello superiore a 200 mg/dL; e C) viene rappresentata la dispersione del 9.7% dei rispondenti che riporta altri intervalli di riferimento in mg/dL.

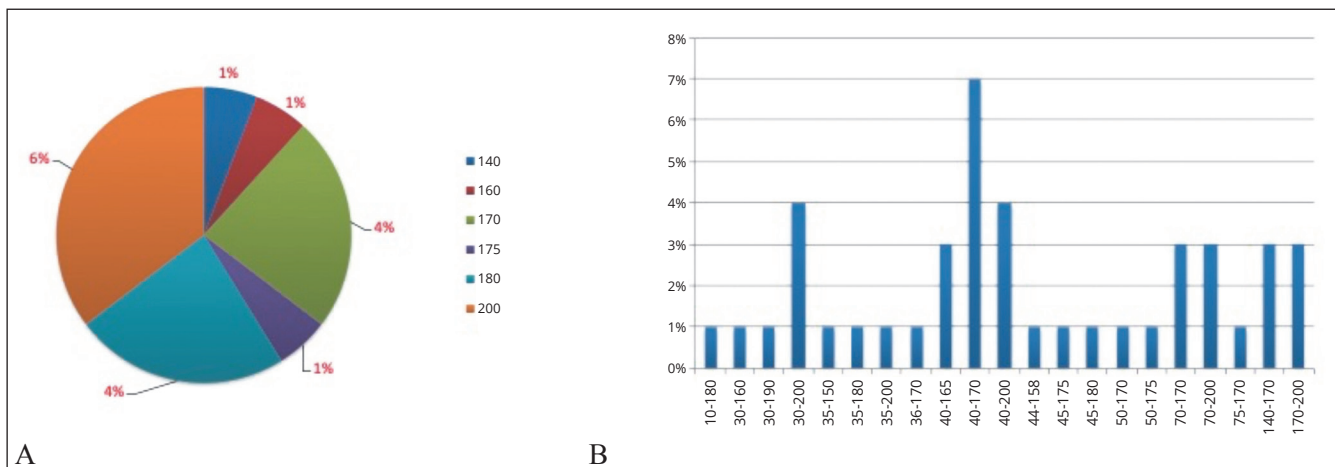


Figura 3.—Valori di riferimento per TG. Il 42.2% dei rispondenti riporta il valore previsto dalle LG (<150 mg/dL); il 17% riporta altri livelli decisionali (A) e il 41.8% riporta intervalli di riferimento molto dispersi (B): A) livelli decisionali diversi da 150 mg/dL (17%); e B) altri intervalli di riferimento utilizzati in mg/dL (41.8%).

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

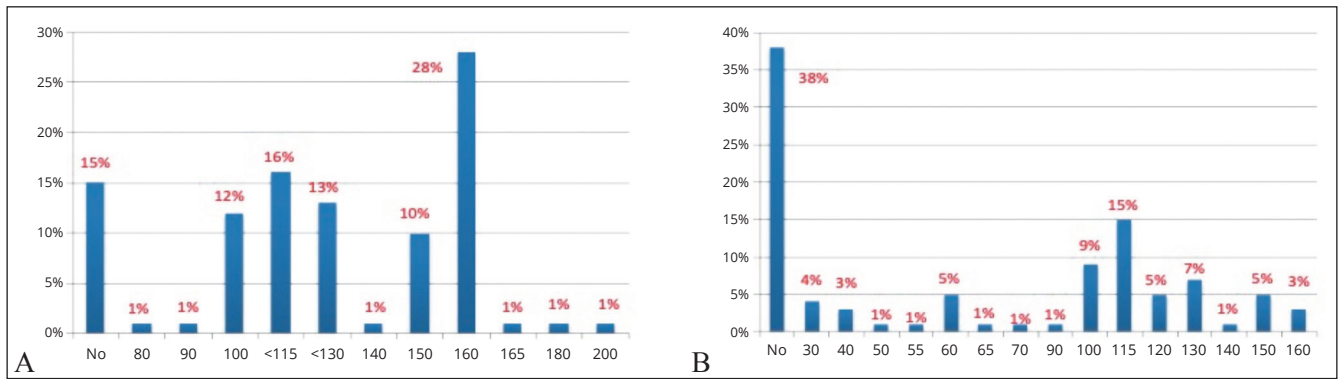


Figura 4.—Livelli decisionali per LDL-C. Il 42.2% dei rispondenti riporta un livello decisionale <115 mg/dL, secondo LG. In (A) è mostrata la grande dispersione del valore superiore degli intervalli di riferimento dichiarati e in (B) quella del valore inferiore. A) Valore superiore di intervalli di riferimento in mg/dL. B) Valore inferiore di intervalli di riferimento in mg/dL. NO: non risponde.

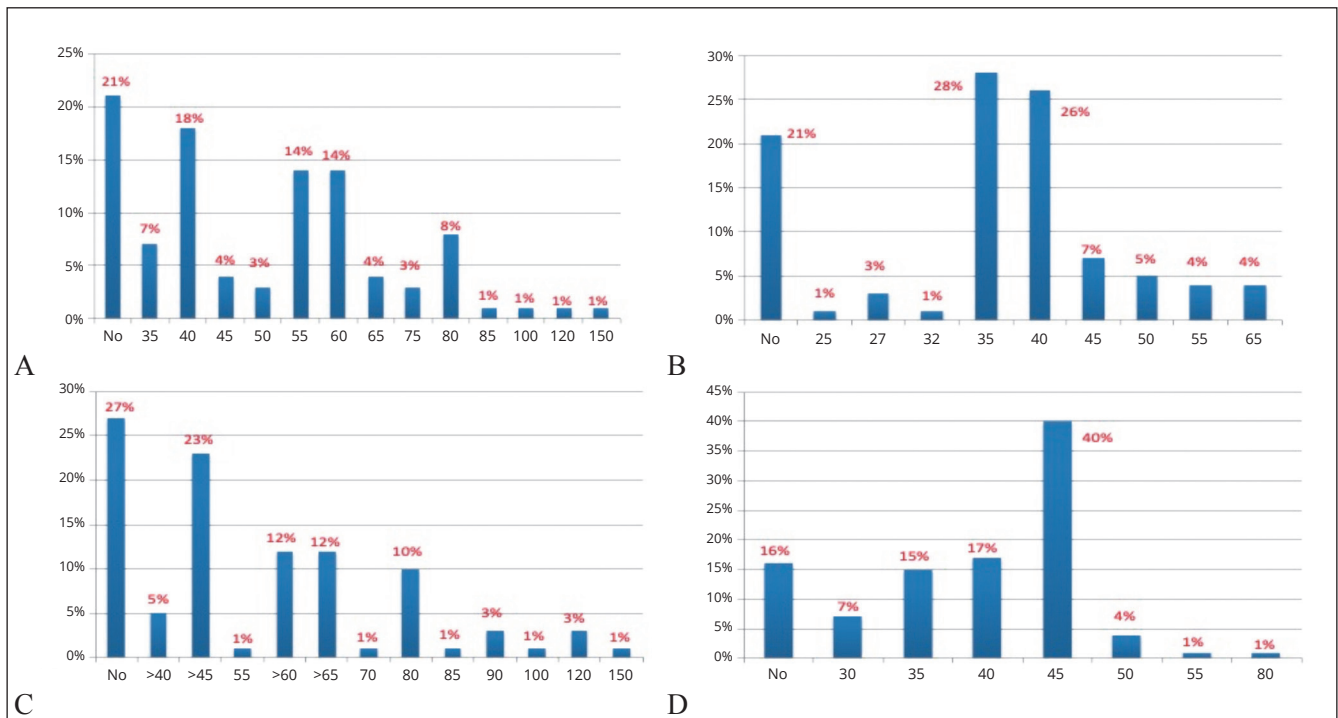


Figura 5.—Valori di riferimento di HDL-C. Il valore secondo LG di <40 mg/dL per i maschi è indicato dal 26% dei rispondenti e quello <45 mg/dL per femmine dal 40%. In (A) e (C) è mostrata la grande dispersione del valore superiore degli intervalli di riferimento dichiarati per maschi e femmine, rispettivamente, e in (B) e (D) quella del valore inferiore per maschi e femmine, rispettivamente. A) Maschi: valori superiori dell'intervallo di riferimento in mg/dL. B) Maschi: valori inferiori dell'intervallo di riferimento in mg/dL. C) Femmine: valori superiori dell'intervallo di riferimento in mg/dL. D) Femmine: valori inferiori dell'intervallo di riferimento in mg/dL. NO: non risponde.

(solo valori desiderabili il 27.8%), intervalli di riferimento nel 13.4%, valori decisionali e valori di normalità entrambe nel 5.1% dei casi. Solo il 47.3%, dunque, esprime valori desiderabili o target: 26% piccoli, 40% medi, 86% grandi.

Solo il 2.2% dei laboratori prevede una refertazione differenziata per i soggetti prelevati non a digiuno (5.2% Piccoli, 0% Medi, 0% Grandi) per quanto riguarda i TC (100%), TG, LDLC, (50%) ma non per non-HDL-C (0%).

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

Per quanto riguarda i commenti interpretativi, essi sono prodotti dal 23.7% degli intervistati (21% piccoli, 27.5% medi, 21.5% grandi). Il principale commento riguarda l'aspetto lipemico del siero (36% dei rispondenti affermativamente alla domanda precedente; 8.2% del totale del campione). In un altro 36% (8.2% del totale) il commento è relativo agli indici di rischio e nel 15% (3.1% del totale) ai *target* terapeutici: nel 36% riguarda il colesterolo totale, nel 27% LDLC e nel 15%; nel 20% dei casi (4.1% del totale) vi è la segnalazione di ipercolesterolemia familiare (FH) e/o di ipertrigliceridemia con rischio di pancreatite.

Fase post-postanalitica

Nel caso di siero lipemico, il 39.2% dei rispondenti (50% piccoli, 30% medi, 21.5% grandi) raccomanda la ripetizione del prelievo a distanza di tempo variabile: 49% dopo 7 giorni; 21% dopo 4 settimane; 5% dopo 3 mesi.

Discussione

Le caratteristiche del campione

I 97 rispondenti alla indagine sull'utilizzo del profilo lipidico in Italia rappresentano uno spaccato credibile della "vera" realtà italiana: rappresentano 20 Regioni italiane più la Repubblica di San Marino, come nelle ultime inchieste sull'uso dei marcatori miocardici nell'infarto del miocardio.¹ La difficoltà di ottenere adesioni volontarie a questa indagine sui lipidi è testimoniata dai numeri di rispondenti più alti per quella sui marcatori miocardici in Italia del 2017 (n. 122)¹ ma anche dai numeri dei rispondenti all'analoga *survey* CAMARGUE lanciata nello stesso 2019 in Europa: 452 rispondenti da 28 Paesi europei, con 7 nazioni con meno di 5 e 9 nazioni con meno di 10 laboratori partecipanti; tra questi 9 italiani.²

Il 60% dei rispondenti europei è collocato in laboratori universitari e di riferimento, il 37% in strutture ospedaliere pubbliche locali di limitate dimensioni o in strutture ospedaliere private e il 3% in laboratori privati.² La composizione del nostro campione è molto diversa: piccoli laboratori (<1 milione/test/anno) 39.2%, medi (tra 1 e 4 milioni) 43.2% e grandi (>4 milioni/test/anno) 17.6%; Laboratori Privati (di piccole dimensioni) 15%. Tuttavia, questi elementi (le dimensioni, il numero di piccoli privati, la loro collocazione territoriale al Sud) confermano che il campione è veramente rappresentativo della realtà italiana. La *survey* europea, viceversa, rappresenta meglio i sistemi sanitari centro-europei (Germania 55 rispondenti, Austria 34, Svizzera 26, Belgio 30) e quelli che a loro si ispirano (Croazia 26) e la Gran Bretagna (80), piuttosto che il Sud Europa compresa l'Italia.

Il problema del digiuno

L'informazione riguardo al prelievo a digiuno o meno circola, dall'ambulatorio all'analisi e alla refertazione, solo nel 50% dei laboratori; il 10% non esegue il prelievo se il paziente non è digiuno; in caso di non digiuno, la determinazione del non-HDLc viene suggerita in meno del 10% dei casi; una refertazione differenziata è prevista solo nel 5.2% dei laboratori piccoli (2.1% nel totale). Il comportamento non è in linea con le LG più recenti.^{5, 6}

Nel 2016 un Documento di Consenso EAS/EFLM⁷ sancì che il digiuno non è richiesto per la determinazione routinaria del profilo lipidico. Il non-digiuno può causare ipertrigliceridemia nel 3-5% degli individui, non consentendone una determinazione accurata e con effetto anche sul calcolo del LDLc con la formula di Friedewald. Tuttavia, il digiuno non è in grado di catturare la concentrazione media delle componenti lipidiche aterogeniche presenti nel paziente durante le 24 ore.⁸ Per questa ragione le principali LG europee e americane^{6, 9-12} hanno approvato la raccomandazione di usare il non-digiuno nella determinazione dell'assetto lipidico, eccezion fatta quando vi siano concentrazioni di TG superiori a 880 mg/dL (4.5 mmol/L), per la diagnosi fenotipica o il *follow-up* terapeutico della dislipidemia mista o delle ipertrigliceridemia isolata, prima di iniziare con farmaci che causano ipertrigliceridemia in soggetti geneticamente predisposti, per i pazienti ricoverati per pancreatite ipertrigliceridemia e quando, insieme al profilo lipidico, vi sono altri esami che richiedono il digiuno come tipicamente la glicemia. In realtà, poiché la ragione principale d'interferenza da lipemia nei pazienti ambulatoriali è il mancato digiuno, è opportuno che le linee guida insistano ancora nel rispetto delle indicazioni del digiuno per la "normale" attività di prelievo.¹³ Si concorda, quindi, con la Raccomandazione del GdS VEA SIPMeL¹⁴ di ribadire la necessità usuale del digiuno per tutte le analisi biochimiche ed emocromocitometriche, facendo eccezione per il profilo lipidico in soggetti specifici (in emergenza, pediatrici, a rischio di ipoglicemia, in prevenzione cardiovascolare). In questo senso le condizioni di digiuno/non-digiuno devono essere intese non come mutuamente esclusive ma complementari, in rapporto alle indicazioni cliniche e alla tipologia di pazienti.⁵

Tuttavia, è preoccupante la scarsa attenzione al problema, sia sotto il profilo preanalitico sia sotto quello postanalitico da parte dei laboratori italiani. In Europa, i due terzi dei laboratori rispondenti usano routinariamente il non-digiuno, in alcune nazioni al 100% (Norvegia, Irlanda, Olanda, Macedonia), e gli altri usano il digiuno

(27%) o avvertono che il digiuno è richiesto in specifiche circostanze come una ipertrigliceridemia o la presenza di pancreatite (7%).²

Profilo lipidico di scelta

Secondo le più recenti LG^{5, 6, 15} l'assetto lipidico standard dovrebbe comprendere, almeno, la misura di TC, TG e HDLC e il calcolo di LDLC e non-HDL (importante perché misura le particelle remnant) e, se LDLC è misurato, il calcolo di remnantC. Un profilo lipidico esteso dovrebbe, almeno in casi selezionati, includere Lp(a) e apolipoproteina B (ApoB) (Tabella III).⁵

La prima va dosata una volta nella vita negli adulti per identificare i soggetti con elevate concentrazioni ereditarie della lipoproteina, in particolare in individui con ASCVD prematura o con storia familiare della stessa, con ipercolesterolemia familiare, con ASCVD ricorrente nonostante una terapia con statine e in caso di stenosi aortica. La regola della misura una volta nella vita conosce le eccezioni relative al passaggio alla menopausa, alla gravidanza, all'uso di contraccettivi orali, all'insufficienza renale e al monitoraggio di trattamenti specifici per abbassare Lp(a). L'ApoB è fortemente suggerita dalle LG ESC/EAS 2019⁶ per identificare la dislipidemia aterogena correlata ai remnant associati alle particelle *small dense LDLC*, che non sono rilevate da LDLC e non-HDL, nei pazienti con ipertrigliceridemia lieve/moderata (2-10 mmol/L; 177-886 mg/dL) in prima diagnosi e in trattamento. Tuttavia, ancora oggi si dibatte sulle *performance* analitiche e cliniche e sulla *cost-effectiveness* di ApoB.^{16, 17}

In ogni caso, come si vede dalla Tabella II, solo il 18.5% dei rispondenti indica come assetto lipidico di scelta quello previsto come standard dalle LG.^{5, 6} Nella *survey* europea² il 47% dei laboratori calcola automaticamente il non-HDL e il 7% su richiesta del clinico. Nella nostra indagine, il 90.7% fornisce LDLC misurato (57.8%) o calcolato (42.2%) con formula di Friedewald (93.2%) o altre

formule non indicate (6.8%). Dall'analisi di contesto dei rispondenti possiamo escludere che in questi casi si tratti della equazione di Martin-Hopkins modificata, raccomandata dalle LG internazionali.⁵ Anche nella *survey* europea² una percentuale simile di laboratori calcola LDLC (44%), il 43% lo determina sempre con metodo diretto e il 22% lo calcola o misura in relazione alla richiesta. In ogni caso, anche i rispondenti europei utilizzano nella totalità dei casi la Friedewald per il calcolo.²

Nella nostra indagine, solo il 34% dei rispondenti esegue la determinazione della Lp(a) e nel 50% con il metodo da preferirsi (nefelometrico). Anche nella *survey* europea² una percentuale simile (30%) di laboratori determina Lp(a). Tuttavia, data la diversa composizione del campione nelle due indagini (a prevalenza di laboratori centrali e/o universitari in Europa e a prevalenza di laboratori piccoli con rilevante presenza di laboratori privati in Italia), la diffusione della determinazione di Lp(a) risulta maggiore in Italia, benché si tratti di un esame specialistico e quindi preferibilmente allocato nei centri maggiori (nel 13% dei laboratori piccoli, nel 35% dei medi e nell'86% dei grandi).

Per quanto riguarda la determinazione di ApoB, nel periodo della nostra indagine non erano state ancora pubblicate le LG che supportano fortemente la sua determinazione^{5, 6} ed erano in vigore le raccomandazioni ESC/EAS 2016¹⁸ che la consideravano un marcatore di rischio alternativo. Quindi, non sono state raccolte risposte concernenti la sua diffusione sul territorio nazionale. Analogamente, anche la *survey* europea dello stesso periodo e per le stesse ragioni non presenta dati su ApoB.² In realtà, il Documento di Consenso SIBioC, SISA, SIMG ANMCO del 2016¹⁹ suggeriva la determinazione di ApoB nel profilo lipidico, unitamente ad ApoA ma senza citare Lp(a) e ancor prima, nel 2010, le raccomandazioni SIPMeL per il referto lipidico la prevedevano.²⁰ Quindi, in fase di valutazione dei risultati definitivi, una veloce inchiesta telefonica e per

TABELLA III.—*Profilo lipidico di base ed esteso con le indicazioni cliniche. Modificata da Nordestgaard et al.⁵*

	Rischio di ASCVD	Caratterizzazione dislipidemia	Scelta del trattamento	Target di trattamento
Profilo di base				
TC	Si	Opzionale	Opzionale	Opzionale
TG	Si	Si	Si	No
LDLC	Si	Si	Si	Si
HDLC	Si	Si	No	No
RemnantC	Opzionale	Opzionale	No	Opzionale
Non-HDL	Si	No	No	Si
Profilo esteso				
Lp(a)	Si	Si	Non ancora	Non ancora
ApoB	Si	Si	No	Opzionale

e-mail ci ha permesso di raccogliere 50 risposte (più della metà dell'intero campione), in 6 Regioni rappresentative di una popolazione di oltre 22 milioni, dalle quali emerge che la determinazione di ApoB si può stimare sia eseguita dal 22% dei laboratori indagati e allocata nei centri maggiori (università/ospedali Hub).

La refertazione del profilo lipidico in Italia è *guidelines-based*?

Questo era il principale obiettivo della nostra indagine. Nel 41.2% dei casi i nostri rispondenti affermano di seguire le LG per quanto attiene la refertazione. Tuttavia, i valori di riferimento per le frazioni lipidiche misurate o calcolate sono molto diversi tra i laboratori e sono molto poco aderenti alle LG (Figure 2-5). Anche la *survey* di CAMARGUE² constata una situazione simile, seppur meno marcata. Seguono le LG: per il TC (<190 mg/dL) il 9.3% e il 36% arrotonda al tradizionale livello di 200 mg/dL (in Europa 42% e 41%, rispettivamente), per un totale di quasi-aderenza alle LG di 45.3% in Italia *versus* 93% della *survey* CAMARGUE;² per i TG (<150 mg/dL) il 42.2% (in Europa 55%; 12% il livello di 175 mg/dL); per LDLCC (<115 mg/dL per basso rischio) il 20.6% *versus survey* CAMARGUE 42%; per HDLC maschi (<40 mg/dL) il 29.9% e per HDLC femmine (<45 mg/dL) il 42.2% *versus survey* CAMARGUE 19% per i due valori soglia e un ulteriore 22% con un valore di *flagging* di 1 mmol/L (40 mg/dL) per entrambi i generi (totale 41%).

Nello scenario dove le LG mutano rapidamente e il laboratorio non conosce la situazione clinica del paziente (e spesso la dislipidemia è un riscontro non previsto) diventa complicato riportare i valori decisionali sul referto e pertanto le LG raccomandano una modalità di refertazione basata sui valori desiderabili accompagnata da una nota esplicativa che chiarisca come i valori desiderabili riportati si riferiscano a soggetti a rischio basso/moderato e che, pertanto, possono essere più elevati dei valori desiderabili per i pazienti a rischio elevato/molto elevato.¹⁹ A testimoniare la bassa aderenza alle LG, solo il 47.3% confronta i dati con i valori desiderabili o *target* e in misura ancora più insufficiente nei piccoli laboratori (26% *versus* 40% nei medi e 86% nei grandi). Viceversa, una refertazione differenziata per i soggetti prelevati non a digiuno è prevista solo nei piccoli laboratori e solo nel 5.2%, mentre è del tutto assente nei laboratori medi e grandi.

Per quanto attiene ai commenti interpretativi, il 23.7% degli intervistati italiani (senza significative differenze tra piccoli, medi e grandi) segnala l'aspetto lipemico del siero (8.2%), gli indici di rischio (8.2%) e i *target* terapeutici

(3.1%). Il 4.1% commenta la possibile ipercolesterolemia familiare e la ipertrigliceridemia con rischio di pancreatite, benché si sia suggerito, anche in campo italiano,¹⁹ che valori di TC e LDLC indicativi di ipercolesterolemia familiare (nell'adulto 310 mg/dL e 190 mg/dL, rispettivamente) e a valori di TG indicativi di rischio di pancreatite acuta (880 mg/dL) vadano segnalati in modo appropriato sul referto, con una nota specifica e/o comunicati al clinico. In Europa² il 23% allerta per il rischio di pancreatite legata all'ipertrigliceridemia e il 17% per invitare allo *screening* di ipercolesterolemia familiare sulla base dei valori LDLC e un altro 9% sulla base di un più ampio spettro di lipidi. Infine, circa un 10% commenta gli indici di rischio. Nella nostra indagine, il 39.2% in caso di siero lipemico, con differenze significative tra laboratori piccoli (50%), medi (30%) e grandi (21.5%), raccomanda la ripetizione del prelievo, dopo 7 giorni secondo LG⁵ solo il 49%, mentre gli altri usano distanze di tempo variabili (21% dopo 4 settimane; 5% dopo 3 mesi). In generale, la commentazione appare una pratica limitata e ampiamente non *guidelines-based*.

Limiti dell'indagine

Taluni aspetti del profilo lipidico non sono stati accuratamente studiati, in particolare per quanto attiene i metodi analitici utilizzati e il loro controllo in relazione alla variabilità analitica e alla differenza critica, elementi che possono essere importanti nella valutazione clinico-laboratoristica delle dislipidemie. Alle ben conosciute differenze tra la classificazione clinica derivante dall'uso della formula di Friedewald piuttosto che dalla determinazione diretta, si sono aggiunte segnalazioni sull'impatto clinico dei diversi metodi di misura di LDLC,²¹ che quindi sarebbe stato importante rilevare. Il metodo per Lp(a) è stato richiesto, ma non i valori di riferimento che ci avrebbero dato importanti notizie sull'utilizzo del parametro.²² Per quanto riguarda ApoB sarebbe stato più opportuno rilevare la diffusione nel campione italiano, anche se una stringente raccomandazione in questo senso è comparsa nelle LG internazionali in quest'ultimo anno e quindi dopo lo svolgimento dell'indagine. L'attenzione, in effetti, è stata rivolta principalmente alla refertazione e all'aderenza alla LG.

Conclusioni e raccomandazioni del GdS MM

Una recente indagine ha stimato che il 35% della popolazione italiana sia soggetta a qualche tipo di dislipidemia²³ ma che questi disordini, in particolare le dislipidemie familiari, siano sotto-diagnosticati e non adeguatamente trattati.²⁴ Il primo elemento da rilevare nella nostra indagine

è un minor interesse dei Laboratori per questo importante capitolo della medicina, testimoniato dalla più scarsa risposta in confronto con i numeri delle precedenti inchieste sui marcatori miocardici (-21% di adesioni rispetto all'ultima indagine del nostro GdS¹). Dello scarso numero di risposte si lamentano anche i ricercatori di CAMARGUE² nello stesso 2019, così come se ne lamentavano ancora nel 2000 i ricercatori dell'indagine SIMeL-SIBioC sulla modalità di refertazione dei lipidi.²⁵

Il secondo, e più rilevante risultato dell'indagine, appare essere la bassa aderenza alle LG. Dichiarano di seguire le LG internazionali o italiane il 41.2% dei rispondenti: il dato non è confortante ma ancora meno confortanti sono i dati sul basso uso di valori desiderabili (meno del 50%), sulla estrema dispersione dei valori indicati come riferimento e soglie per il *flagging* per i diversi parametri lipidici, sullo scarso utilizzo del non-HDL (10%), sulla limitatezza in numero e in significato della commentazione (poco più del 20%) e di una fase post-postanalitica proattiva (meno del 5%). Tuttavia, il rincorrersi delle LG americane ed europee in brevi intervalli di tempo, tali da non consentire l'adeguamento tempestivo di conoscenze, competenze e sistemi informatici, e talora contraddittorie tra loro (si veda ad esempio la messa in discussione di un pilastro della letteratura sul rischio aterosclerotico quale il ruolo di LDL²⁶) o con le LG generali di Laboratorio (ad esempio sul problema del digiuno /non-digiuno^{7, 13}) non aiutano l'aggiornamento, l'armonizzazione e l'appropriatezza del referto lipidico.

Infine, le dimensioni dei laboratori incidono sulla diagnostica lipidica. In generale, le minori dimensioni sono legate a una maggiore attenzione alla fase preanalitica e agli aspetti del referto a essa collegati (digiuno/non digiuno; aspetto del siero e ripetizione del campione); le dimensioni maggiori evidenziano una migliore possibilità di diagnostiche specifiche (Lp(a), non-HDL), una maggiore aderenza alle LG nella refertazione (eccetto che per il non digiuno!) e una più specifica, ma non numericamente maggiore, commentazione. E questo è un problema del Sistema Sanitario Nazionale, o meglio dovremmo dire dei Sistemi Sanitari Regionali, di agire cioè ampiamente per prestazioni piuttosto che per paziente e di non saper coniugare l'efficienza delle concentrazioni con la personalizzazione della risposta. Ma le difficoltà di sistema non dovrebbero impedire ai professionisti di Laboratorio di farsi carico della risposta globale al paziente nel campo delle dislipidemie, così come hanno saputo fare in molti altri campi della Medicina.

A tal fine il GdS MM propone delle Raccomandazioni

per la refertazione, in linea con le LG internazionali e nazionali:^{5, 6, 19}

- l'assetto lipidico standard dovrebbe comprendere TC, TG, LDLC, HDLC e non-HDL. Se LDLC è misurato direttamente è possibile calcolare i remnantC. In casi selezionati (Tabella III)⁵ è consigliato un profilo lipidico esteso, comprendente Lp (a) e ApoB, da eseguirsi in loco o in un laboratorio di riferimento. Quando i TG sono superiori a 150 mg/dL (o a 175 mg/dL se il prelievo non è a digiuno) dovrebbe essere calcolato automaticamente il non-HDL. È opportuno che le determinazioni di monitoraggio del profilo lipidico avvengano nello stesso laboratorio;

- i valori di riferimento devono essere espressi come Valori Decisionali secondo le LG riconosciute: per il TC <190 mg/dL; per i TG <150 mg/dL; per LDLC <115 mg/dL per basso rischio; per HDLC maschi <40 mg/dL e per HDLC femmine <45 mg/dL; per non-HDL <145 mg/dL;

- quando il prelievo avviene non a digiuno in specifiche situazioni cliniche (in emergenza, pediatriche, a rischio di ipoglicemia, in prevenzione cardiovascolare) la refertazione deve essere differenziata, indicando come valori decisionali per TG <175 mg/dL e per non-HDL <150 mg/dL. Il digiuno va tassativamente richiesto quando vi siano concentrazioni di TG superiori a 440 mg/dL; per la diagnosi fenotipica o il *follow-up* terapeutico della dislipidemia mista o delle ipertrigliceridemia isolata; prima di iniziare con farmaci che causano ipertrigliceridemia in soggetti geneticamente predisposti; per i pazienti ricoverati per pancreatite ipertrigliceridemia; quando, insieme al profilo lipidico, vi sono altri esami che richiedono il digiuno come tipicamente la glicemia;

- commenti interpretativi dovrebbero essere forniti almeno nei casi di valori di TC e LDLC (310 mg/dL e 190 mg/dL, rispettivamente, nell'adulto) indicativi di ipercolesterolemia familiare e a valori di TG indicativi di rischio di pancreatite acuta (880 mg/dL). Nel caso di siero lipemico va suggerito un controllo dopo 7 giorni.

Bibliografia

1. Galli GA, Malloggi L, Moretti M, Morandini M, Veneziani F, Burgio MA, *et al.* a nome del GdS MM SIPMeL. La IV indagine del GdS MM SIPMeL. I marcatori miocardici di "necrosi" in Italia. Riv Ital Med Lab 2018;14:87-96.
2. De Wolf HA, Langlois MR, Suvisaari J, Aakre KM, Baum H, Collinson P, *et al.*; EFLM Task Group on Cardiac Markers. How well do laboratories adhere to recommended guidelines for dyslipidaemia management in Europe? The CARDiac MARKer Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) study. Clin Chim Acta 2020;508:267-72.
3. SIPMeL. SurveyMonkey® [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.sipmel.it/comunicazione/notizie/114724> [citato 12 marzo 2021].

4. Cappelletti P. Brain-to-brain loop 2020: è ancora utile il ciclo di Lundberg? *Riv Ital Med Lab* 2017;13:127–33.
5. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, *et al.*; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020;294:46–61.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
7. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, *et al.*; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints—A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2016;62:930–46.
8. Nordestgaard BG. A Test in Context: Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1637–46.
9. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, *et al.* 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263–82.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285–350.
11. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guidance. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE CG181. [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> [citato 12 marzo 2021].
13. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014;432:33–7.
14. Morandini M. Lipemia: un'interferenza dimenticata? Considerazioni e Raccomandazioni. *GdS VEA SIPMeL. Riv Ital Med Lab* 2020;16:26–33.
15. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, *et al.*; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64:1006–33.
16. Langlois MR. Investigations on the clinical utility of apolipoprotein B measurement: A research priority. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1252–4.
17. Kohli-Lynch CN, Thanassoulis G, Moran AE, Sniderman AD. The clinical utility of apoB versus LDL-C/non-HDL-C. *Clin Chim Acta* 2020;508:103–8.
18. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
19. Graziani MS, Ceriotti F, Zaninotto M, Catapano AL, Medea G, Parretti G, *et al.* La diagnostica di laboratorio delle dislipidemie. Documento di consenso di SIBioC-Medicina di Laboratorio, Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). *Biochim Clin* 2016;40:338–46.
20. Giavarina D. Evidenze, limiti decisionali e raccomandazioni per il referto "lipidico". *RIME/L/IJLaM* 2010;6:281–8.
21. Wolska A, Remaley AT. LDL Cholesterol: what is the best way to measure it? *Clin Chem* 2019;65:1067–9.
22. Mora S. Lp(a)'s Odyssey: Should We Measure Lp(a) Post-ACS and What Should We Do With the Results?. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:145–7.
23. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D; Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:9–37.
24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Mansana L, Descamps OS, *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–90a.
25. Catapano AL, Tragni E, Galli G, Brambilla S, Lippi U, Franzini C. Modalità di refertazione dei lipidi plasmatici: indagine tra I laboratoristi delle società SIBioC e SIMeL. *Riv Med Lab – JLM* 2000;1:20–31.
26. Ravnskov U, de Lorgeril M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, *et al.* LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:959–70.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali.—Per questo tipo di studio non è richiesto l'inserimento di alcuna dichiarazione relativa agli studi effettuati su esseri umani e animali.

Consenso informato.—Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

Nome del gruppo.—Il Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL) è formato da: Maria A. BURGIO, Piero CAPPELLETTI, Matteo CASSIN, Dina DI MARIA, Martina DI PIETRO, Gianni A. GALLI, Alessio GAMBONI, Lucia MALLOGGI, Massimiliano MANNO, Giulio MARINO, Deborah MAZZEI, Margherita MORANDINI, Marco MORETTI, Daniela RUBIN, Elisabetta STENNER, Francesca VENEZIANI, Jessica VIOLA.

Pubblicato online: 2 marzo 2021. - Accettato: 1 marzo 2021. - Ricevuto: 6 febbraio 2021.